

© WPI / Thomson

- AN - 1994-284288 [35]
- TI - New benzimidazolium per:iodide and methyl-substd. derivs. - are antimicrobial agents active against E. coli etc., useful in medicine
- AB - The benzimidazolium periodides of formula (I) are new. R1,R2 = H or CH3.
- USE :
- (I) are useful in medical practice.
- ADVANTAGE :
- The low-toxicity cpds. exhibit greater antimicrobial effects w.r.t. several test strains than iodine soln. or certain antibiotics.
- IW - NEW BENZIMIDAZOLIUM PER IODIDE METHYL SUBSTITUTE DERIVATIVE ANTIMICROBIAL AGENT
ACTIVE COLI USEFUL MEDICINE
- PN - RU2009132 C1 19940315 DW199435
- IC - C07D235/08; A61K31/415
- MC - B05-C07 B06-D05 B14-A01 B14-A01A3
- DC - B02
- PA - (NCAU-R) N CAUCASUS AREA VETERINARY INST
- IN - FETISOV L N; ZUBENKO A A
- AP - SU19925037408 19920422
- PR - SU19925037408 19920422



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 009 132** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁵ **C 07 D235/08, A 61 K 31/415**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5037408/04, 22.04.1992

(46) Дата публикации: 15.03.1994

(71) Заявитель:
Северо-Кавказский зональный
научно-исследовательский ветеринарный
институт

(72) Изобретатель: Зубенко А.А.,
Фетисов Л.Н.

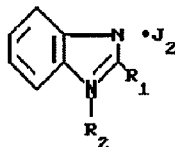
(73) Патентообладатель:
Северо-Кавказский зональный
научно-исследовательский ветеринарный
институт

(54) ПЕРИОДИДЫ БЕНЗИМИДАЗОЛИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

(57) Реферат:

Использование: в качестве соединений, обладающих антимикробным действием. Сущность изобретения: продукт общей формулы I, где R_1 - H, CH_3 ; R_2 - H, CH_3 , при условии, что 1a - $R_1 = R_2$ - H, 1б R_1 - H; R_2 - CH_3 1в - $R_1 = R_2$ - CH_3 , обладающие

антимикробным действием. Формула (I)



RU 2 009 132 C1

RU 2 009 132 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 009 132** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) Int. Cl.⁵ **C 07 D235/08, A 61 K 31/415**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5037408/04, 22.04.1992

(46) Date of publication: 15.03.1994

(71) Applicant:
SEVERO-KAVKAZSKIY ZONAL'NYJ
NAUCHNO-ISSLEDOVATEL'SKIY
VETERINARNYJ INSTITUT

(72) Inventor: ZUBENKO A.A.,
FETISOV L.N.

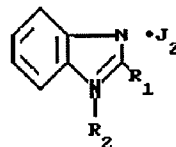
(73) Proprietor:
SEVERO-KAVKAZSKIY ZONAL'NYJ
NAUCHNO-ISSLEDOVATEL'SKIY
VETERINARNYJ INSTITUT

(54) PERIODIDE BENZIMIDAZOLYL, POSSESSING ANTIMICROBIAL ACTION

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: desired
product has common

formula



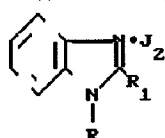
where R₁ = H,

CH₃; R₂ = H, CH₃ if R₁ = R₂ = H, R₁ = H;
R₂-CH₃ - R₁ = R₂ = CH₃. EFFECT: improves
desired product quality.

RU 2 009 132 C1

RU 2 009 132 C1

Изобретение относится к новым химическим соединениям в ряду бензимидазола, а именно периодидам бензимидазолия общей формулы 1



где R - H, CH₃; R₁ =

CH₃, H

при условии, что 1а R - H, R₁ - H (N 65 в рабочем журнале); 1б R = CH₃, R₁ = H (N 66 в рабочем журнале); 1в R = CH₃, R₁ = CH₃ (N 71 в рабочем журнале); обладающих антибактериальным действием.

Известны гермицидные составы на основе комплексов четвертичных аммониевых соединений алифатического ряда и галогенов.

Известны гермицидные составы на основе йода и солей - (ацил-оксиэтиламиноформилметил)-пиридини я.

Известны гермицидные композиции на основе йода и четвертичных аммониевых солей алифатического и ароматического рядов.

Известны гермицидные композиции на основе йода и четвертичных аммониевых солей с алкильными (C₁₂-C₁₆) и оксизильными заместителями.

Известны антисептические составы на основе йода и бромида цетилтриметиламмония.

Известны составы для дезинфекции воды, содержащие трийодид анион.

Известны гермицидные композиции на основе комплекса йода с хлоридами аммониевых солей.

Известны трийодиды 1, 2, 3-триалкилбензимидазолия, обладающие антимикробным действием.

Гермицидные составы на основе периодидов бензимидазолия не известны и в литературе не описаны.

Задачей изобретения является расширение арсенала средств воздействия на живой организм, снижение токсичности и одновременное увеличение антимикробной активности йода.

Поставленная цель достигается соединениями формулы 1. Соединения формулы 1 проявляют антимикробную активность в отношении следующих тест-бактерий: E. coli, St. aureus, Ps. aeruginosa, Salm. typhimurium, Bac. Subtilis, Sarcina lutea, превышающую активность растворов йода и некоторых антибиотиков.

Указанные соединения могут быть получены следующим способом.

Пример 1. (1а R = R₁ - H)

К раствору 1,18 г (0,01 моля) бензимидазола в 5 мл спирта приливают раствор 2,54 г йода (0,01 моля) в 30 мл спирта. Выдерживают 5 минут и упаривают. Выход 3,32 г (90%). При нагревании до 80°C препарат начинает терять йод. Не имеет четкой температуры плавления.

Пример 2. (1б R = CH₃, R₁ - H).

К раствору 1,3 г (0,01 моля) 1-метилбензимидазола в 5 мл хлороформа

прибавляют раствор 2,54 г (0,01 моль) йода в 100 мл хлороформа. Перемешивают 1 ч, отгоняют хлороформ. Выход 95%.

Пример 3. (1в R = R₁ - CH₃)

К раствору 1,46 г 1,2-диметилбензимидазола в 10 мл хлороформа прибавляют раствор 2,54 г йода в 100 мл хлороформа, Перемешивают 1 ч и отфильтровывают осадок. Выход 60%.

Антимикробная активность предлагаемых соединений впервые изучена (в секторе синтеза химиопрепаратов СКЗНИВИ). Ранее они нигде не применялись.

Изучение антимикробных свойств предлагаемых соединений проводилось по методике Миловановой С. Н. (Методы экспериментальной химиотерапии. М.: Медицина. - 1971. - С. 100-106) способом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. Бактериальная нагрузка составляла 500 тысяч микробных клеток в 1 мл. Приготовленную взвесь бактерий добавляли по 1 мл (равный объем) в пробирки с различными разведениями вещества. Инкубировали в термостате 3, 24 и 48 ч. В указанные сроки делали высевы из каждого разведения в 3 пробирки, содержащие по 5 мл необходимой для выращивания данных бактерий среды. Пробирки помещали в термостат и через 18 ч учитывали результат. Контролем служили пробирки, содержащие 1 мл среды, используемой для разведения веществ и 1 мл взвеси бактерий (500 тысяч).

В качестве тест-микроорганизмов использовались следующие штаммы бактерий: E. coli O15, St. aureus P-209, Ps. aeruginosa ЮЖ-2.

Результаты испытаний представлены в табл. 1.

Данные табл. 1 свидетельствуют о высоком бактерицидном эффекте предлагаемых соединений.

В табл. 2 представлены данные о бактерицидной активности предлагаемых соединений, известных препаратов йода и некоторых антибиотиков.

Сравнивая данные табл. 1 с данными для йода, йодиола и ряда антибиотиков, видим, что активность предлагаемых соединений сравнима с активностью трийодидов бензимидазолия, а в отношении кишечной палочки превосходит активность йодиола, раствора йода, канамицина, левомицитина, неоветина и окситетрациклина гидрохлорида; в отношении золотистого стафилококка превосходит активность йодиола, йода, полимиксина; в отношении синегнойной палочки превышает активность йодиола, раствора йода, канамицина, левомицитина и окситетрациклина гидрохлорида.

В табл. 3 приведены сведения об "острой" токсичности предлагаемых соединений для белых крыс при введении в желудок.

Таким образом, в предлагаемых соединениях йод, благодаря образованию донорно-акцепторной связи с атомом азота, повысил бактерицидную активность и вместе с тем значительно снизилась токсичность.

(56) Патент США N 2746928; CA 50, кл. 125/3e, 1956.

Патент США N 2860084, CA 53, кл. 6548 i, 1959.

Патент США N 3028427, CA 56, кл. 7393 d, 1962.

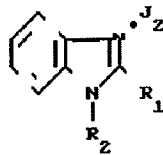
Патент ФРГ N 2059379, СА 75, кл. 89198 f, 1971.

Патент Великобритании N 1265912, СА 76, кл. 158358 в, 1972.

Авторское свидетельство СССР N 770021, кл. С 07 D 235/08, 1979.

Формула изобретения:

Периодиды бензимидазолия общей формулы



где R_1 -H, CH_3 ;
 R_2 -H, CH_3 при условии, что $R_1 = R_2 = H$,
или $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, или $R_1 = R_2 = CH_3$,
обладающие антимикробным действием.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

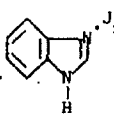
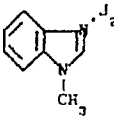
60

RU 2009132 C1

RU 2009132 C1

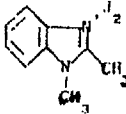
Т а б л и ц а 1

Бактерицидная активность предлагаемых соединений (экспозиция 3 ч, бактериальная нагрузка 0,5 млн/мл)

Препарат	Тест-культура	Концентрация вещества, мкг/мл									Конт-роль культуры	Конт-роль среды
		100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	0,78	0,39		
№ 65 	E.coli	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
		-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-
		-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
	Ps. aeruginosd	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-
		-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-
		-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-
	St.aureus	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
№ 66 	E.coli	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
		-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
		-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
	Ps. aeruginosd	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
		-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
		-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
	St.aureus	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-
		-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-
		-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-

RU 2009132 C1

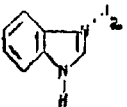
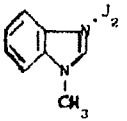
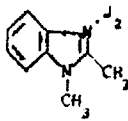
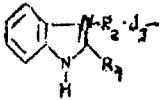
RU 2009132 C1

Препарат	Тест куль- тура	Концентрация вещества, мкг/мл									Конт- роль куль- туры	Конт- роль сре- ды
		100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	0,78	0,39		
№ 71 	E.coli	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-
		-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-
		-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
	Ps. aeruginosd	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-
		-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-
		-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-
	St.aureus	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-
		-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-
		-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-
		-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-

Обозначения: "--" – отсутствие роста культуры бактерий;
 "+" – наличие роста культуры бактерий.

Таблица 2

Сравнительная бактерицидная активность периодидов бензимидазолия, известных препа-
 ратов йода и некоторых антибиотиков

Препарат	Минимальная бактерицидная концентрация в-в, мкг/мл		
	E.coli	St.dureus	Ps.deruginosd
№ 65 	6,25-12,5	0,78	1,56
№ 66 	12,5	6,25	12,5
№ 71 	6,25-12,5	1,56	6,25
Трийодид бензимидазолия формулы 	10,0	1-10	1-10

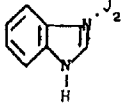
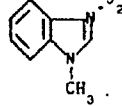
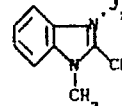
Препарат	Минимальная бактерицидная концентрация в-в, мкг/мл		
	E.coll	St.dureus	Ps.deruginosd
Йодиол*	16,0	16-32	15-25
Раствор йода*	16-64	64,0	16-32
Канамицина сульфат	100,0	3-6	25-50
Полимиксин	0,19	100**	0,1-1**
Левомецитин	100,0	1,5-50**	100**
Неовитин	100,0	0,4-10**	3-200**
Окситетрациклина гидрохлорид	100,0	1,6-100**	100**

*По данным Мохнач В.О. в кн.: Йод и проблемы жизни. Л.: Наука. 1974. - С.83-93

**По данным справочника Рациональная антибиотикотерапия. Навашин С.М., Фомина И.П., М.: Медицина. -1982.-496с.

Таблица 3

"Острая" токсичность периодидов бензимидазолия в сравнении с раствором йода в йодиде калия

Препарат	Доза, г/кг	Срок наблюдения дни	Кол-во животных в группе	Количество живых крыс к концу срока наблюдения
№ 65 	1,5	10	6	6
№ 66 	1,5	10	6	6
№ 71 	1,5	10	6	6
Раствор йода в йодиде калия	0,3	10	6	6
	0,6	10	6	3
	0,9	3	6	0